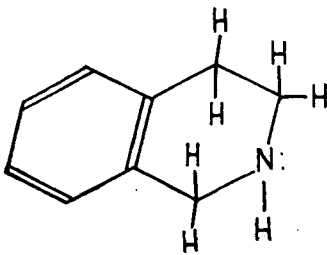


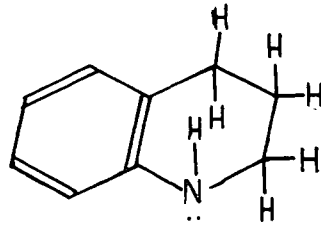
TANULMÁNY AZ 1-CIÁN-6,7-DIMETOXI-PI-TETRAHIDRO-IZOKINOLIN TERKÉMIAJÁRÓL*

Írta: KOCZKA KÁROLY és KÓBOR JENŐ

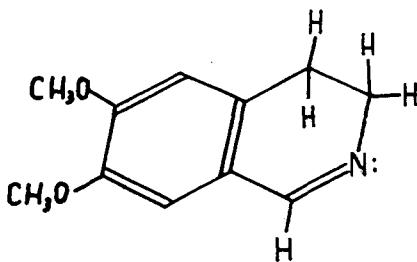
Néhány év óta kísérleteket folytatunk a pi-tetrahidro-kinolin és a pi-tetrahidro-izokinolinváz térszerkezetének megismerése céljából. A vegyületcsoporttal való foglalkozást indokolja, hogy fontosabb képviselőik egyik csoportját képezik a gyógyászati szempontból igen fontos opium alkaloidoknak, így maguk is mint élettanilag hatásos anyagok jelentőséggel bírnak. Bioszintetikus közti termékei a morfin, apomorfin és berberinváz-as-alkaloidoknak. A velük rokon egyszerű pi-tetrahidroizokinolin vázas vegyületek viszont a természetben, mint natív anyagok több növényi hatóanyag között megtalálhatók. Szerkezetük meghatározása,



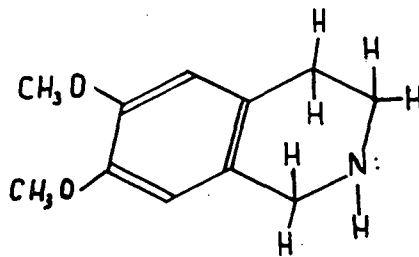
I.



II.



III.



IV.

1.sz. táblázat.

* Magyar Kémikusok Egyesülete 1961. évi Vegyészkonferenciáján elhangzott előadás. Debrecen, 1961. X. 24.

szintetikus felépítésük és kémiai sajátágaiknak feltárása, valamint bioszintézisük kérdése évtizedek óta a kémiai kutatás egyik jelentős területét képezi.

Vizsgálatainkhoz modell vegyületként egyrészt a pi-tetrahidro-izokinolint (I) és pi-tetrahidro-kinolint, (II) másrészt a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolint (III) és a neki megfelelő pi-tetrahidro vegyületet (IV) választottuk.

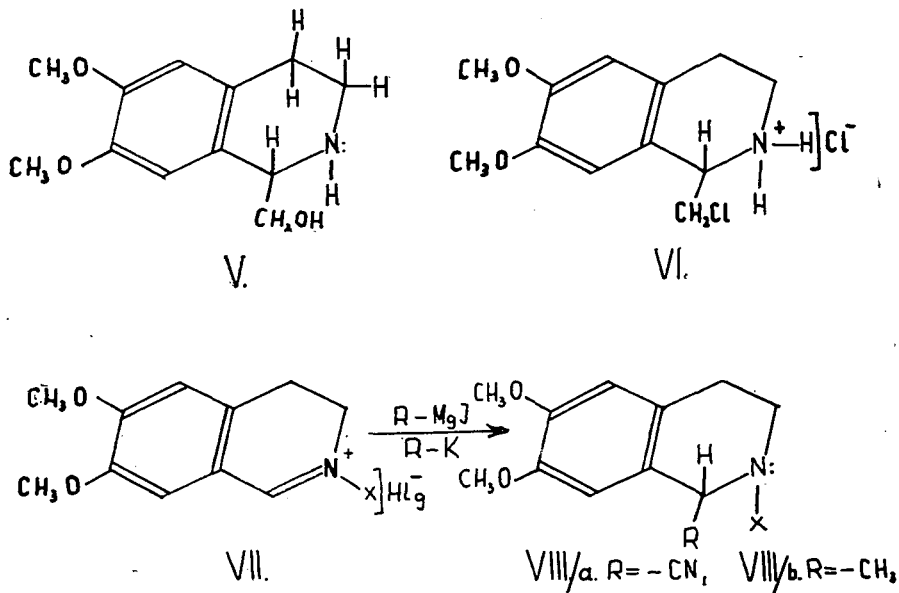
Vizsgálataink sikeresnek tekinthetők a 6,7-dimetoxi-izokinolin C₁-en funkció csoportot tartalmazó származékai esetében. Ezen a területen elért eredményeinket három csoportban foglalhatjuk össze:

A) A kalikotomin (V) szintézisére új módszert dolgoztunk ki [1].

B) Felismertünk az 1-klórmetil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahidro-izokinolinium-hidroklorid (VI) katalitikus redukciója során egy új gyűrűbővítési reakciót [2].

C) Adatokat nyertünk a 3,4-dihidro-izokinolin (VII) azometin kötésén végrehajtott cianid ill. alkil addíciós folyamatok térkémi lefutását illetően [3, 4] (Lásd 2. sz. táblázat).

Kísérleti eredményeinkről beszámolva megemlíthető, hogy a kalikotominnal (V) az 1-cian-6,7-dimetoxi-pi-tetrahidro-izokinolinból (VIIIa) kiindulva jutottunk el. A kalikotomin C₁₂H₁₇O₃N alkaloidát optikailag aktív és racem formában WHITE izolálta [5] a *Calycotome spinosából* és a *Cytisus proliferus*-ból. A szerkezet meghatározásakor kitűnt [6], hogy a vegyület az 1-oximetil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahidro-izokinolinnal (V) azonos. Vizsgálataink során a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-hidrokloridot (IX) káliumcianiddal kezelve 1-cian-6,7-dimetoxi-pi-tetrahidro-izokinolinhoz (X) jutottunk el. A cianid addíciót PYMAN [7, 8] által régebben leírt módszerrel eszközöltük. Ezt követően célul tűztük ki a C₁-cianid-csoportnak karboxil-csoporton keresztül C₁-oximetil-csoporttá történő átalakítását. Hidrolízis kísérleteink során más szerzők-



2. sz. táblázat:

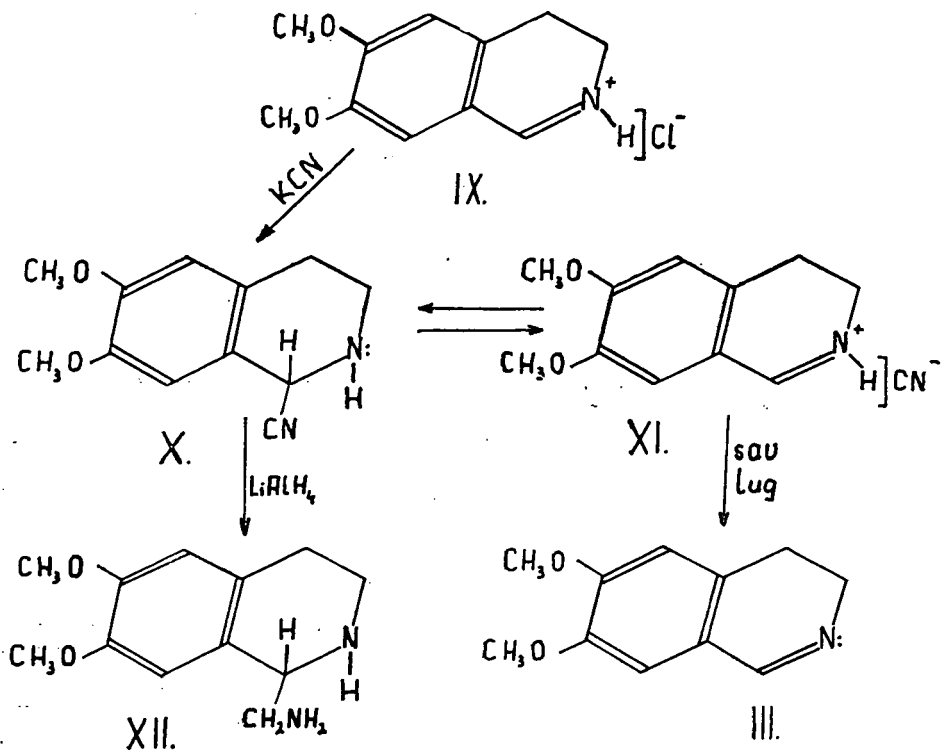
kel egybehangzóan ciánsó szerkezetre (XI) következtethető átalakulásokat tapasztaltunk. Vizes közegben, savas és lúgos hidrolízis hatására a kiinduló anyaghoz jutottunk. Éteres közegben LiAlH_4 -es redukció során viszont 1-aminometil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolint (XII) nyertünk. A fenti kísérletek azt mutatják, hogy a (XI)-es ciánsó forma és a (X)-es C_1 -kovalens-cianid forma egyensúlyi rendszer és viszonylagos mennyiségük a közeg polaritásával függ össze. E kísérleti tapasztalat összhangban van az irodalomban számos helyen megtalálható adattal [9–15] és BEKE és munkatársai által igen behatóan kivizsgált ténnyel [16, 17].

Vizsgálataink során megkíséreltük az 1-aminometil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin (XII) diazotálásos elfőzését, azonban ezek a kísérleteink eredménytelenek voltak. Sikeres hidrolízis kísérletet hajtottunk végre benzol-alkohol elegyben száraz sósavgáz jelenlétében, amikor 6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin-1-karbonsavamid-hidrokloridhoz (XIV) jutottunk el. A savamid-hidroklorid (XIV) híg sósavas hidrolízise 6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin-1-karbonsav-hidrokloridot (XV) eredményezett, melynek LiAlH_4 -es redukciója 1-oximetil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydroizokinolint (V) szolgáltatott, ami azonosnak bizonyult DUBRAVKOVÁ és munkatársai [18], valamint BATTERSBY és EDWARDS [19] által leírt szintetikus kalikotominnal.

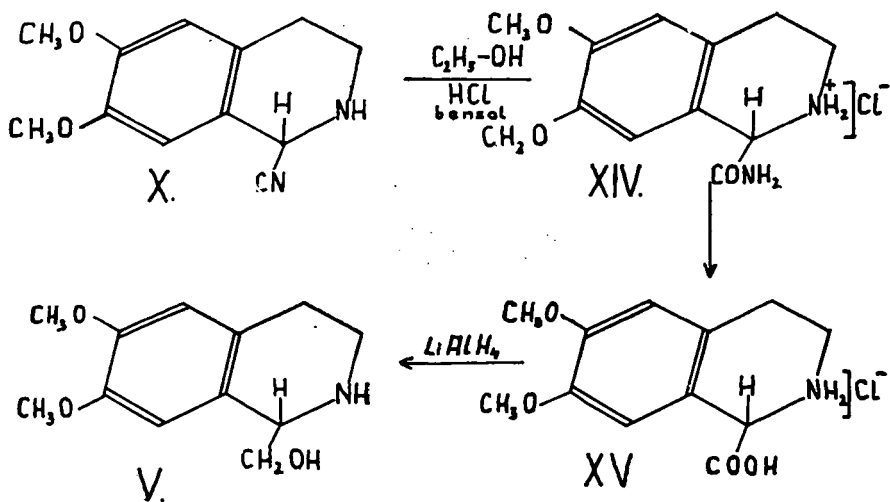
A fenti kísérletsorozat a kalikotominnak egy kielégítő termeléssel és könnyen megvalósítható szintézisével jelenti, ezen túlmenően azonban megállapítható a cianid-csoportnak az izokinolin vázba történő beépülésének térbeli iránya is.

A kalikotomin más módszerekkel [18, 19] a C_1 -en megfelelő funkciós csoportot tartalmazó 6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-izokinolin származékok katalitikus hidrálásával készül. Minthogy a katalitikus hidrogénezés cisz addíciós folyamat, szükségszerűen következik, hogy a C_1 -en levő hidrogénatomnak a fenti planáris vázba történő beépülése axiális, következésképpen a kalikotomin C_1 -oximetil csoportja csak equatoriális lehet. Szintézisünk az 1-cián-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin (X) és a kalikotomin közvetlen kapcsolatán alapszik, s mivel a változások során a cianid-csoportot hordozó C_1 szénatom elektronszerkezetét közvetlen támadás nem érte a C_1 -cianid és a C_1 -oximetil csoport térhelyzete azonos, így a C_1 -cianid-csoport beépülése szükségszerűen equatoriális térhelyzetbe történt.

További kísérleteink során a kalikotominból (V) korrellációs célból elkészítettük az 1-klórmetil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin-hidrokloridot (XVI), melyből palládium katalizátor jelenlétében végrehajtott hidrogénezéssel szalzolidinhez (XVII) jutottunk, viszont RANEY-nikkel jelenlétében lúgos közegben végrehajtott katalitikus hidrogénezéssel a szalzolidintől sajátjaiban eltérő anyaghoz (XIX) jutunk. Az utóbbi átalakulás feltehetően egy etilénimin származékon (XVIII) keresztül hidrogenolizissal járó gyűrűbővítési folyamattal kapcsolatos, amikor dimetoxi-benz-monoaza-cikloheptan (XIX) keletkezik [2]. A fenti gyűrűbővítési reakciókhoz hasonló átalakulások ismeretesek a hetero-kinaalkaloidok képződésénél [20–22], ami a kinaalkaloidok kinuklidin gyűrűjének etiléniminen keresztül homokinuklidin gyűrűvé történő átalakulása alkalmával következik be. Hasonlóan gyűrűbővítési reakciót figyeltek meg 2-klórmetilpirolidin származékok esetében is [23] lúg hatására. Fenti esetünkben a gyűrűbővülés oka az intemedierként keletkező etilénimin származék (XVIII) hidrogenolízise. Az átalakulás ilyen módon újszerűnek tekinthető és kivizsgálásával a későbbiek folyamán behatóan kívánunk foglalkozni.

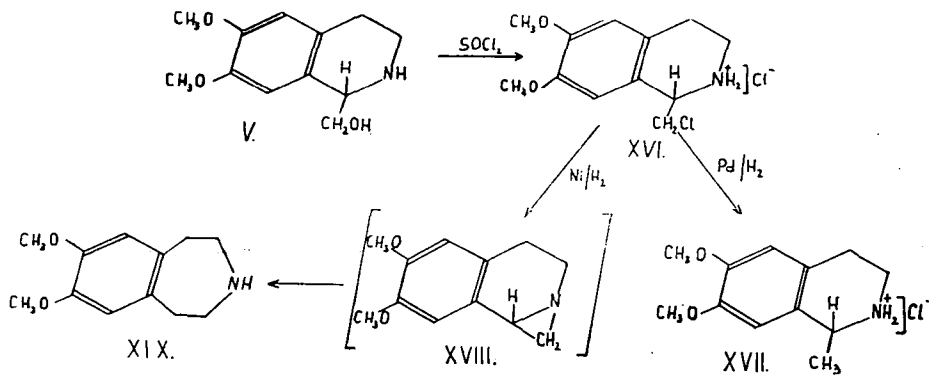


3. sz. táblázat.



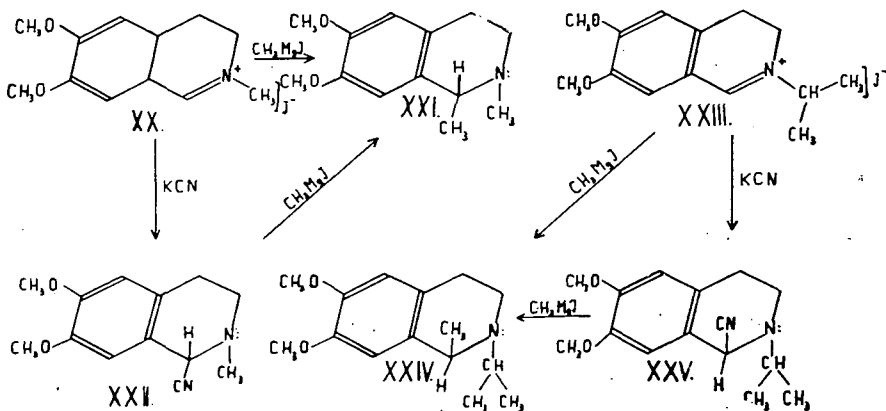
4. sz. táblázat

További kísérleteink során foglalkozva a 3,4-dihidro-izokinolinváz azometin kötésén bekövetkező addíciós folyamatok térbeli lefutásának vizsgálatával, kísérleteinket kiterjesztettük Grignard-addíció és C₁-cián → C₁-metil cseré vizsgálatára is. Kiindulva a 2-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinoli-



5. sz. táblázat

nium-jodidból (XX) metilmagnéziumjodid hatására karneginhez lehet eljutni. A karnegin C₁-metil-csoportjának térhelyzete BATTERSBY konfiguratív korrelációs vizsgálatai szerint [24], valamint KNABE konformációs analizise alapján [25] equatoriális térhelyzetű. A 3,4-dihidro-izokinolin-váz azometin kötésének grignardirozása ismert [26–29], térbeli lefutásában azonban nem tisztázott. Vizsgálatainkból viszont kitűnik, hogy az azometin kötésén végrehajtott addíciós reakciók során a C₁-en mint a cianid-, mint a metil-csoport beépülése equatorialis. Kísérleteink során megvalósítottuk a C₁-cián és C₁-metil cserét is olyan módon, hogy kiindultunk az 1-cián-2-metil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahidro-izokinolinból (XXI) és ezt metilmagnéziumjodiddal sikerült átalakítani karneginné.



6. sz. táblázat.

Jelen vizsgálatainkkal párhuzamos munkánkban igazoltuk [4], hogy az 1-cián-2-metil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolinban (XXII) a C₁-cianid-csoport a karnegin C₁-metil-csoportjával azonos térhelyzetű, következésképpen a C₁-cián C₁-metil-csoportra való kicserélése a konfiguráció megtartásával jár.

Hasonló átalakulásokat hajtottunk végre a 2-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-jodidon (XXIII) is. Az itteni tapasztalatunk azt mutatja, hogy szemben az előző megfigyelésekkel a cianid és metil-csoport beépülése a C₁-szénatomra axiális térhelyzetű [30]. A 2-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-jodid (XXIII) metilmagneziumjodid hatására N-izopropil-szalolidint (XXIV) eredményezett, és ez a vegyület azonosnak mutatkozott régebbi munkánkban [31] előállított C₁-en axiális metil-csoportot tartalmazó N-izopropil-szalolidinnel (XXIV). Ugyanehhez a vegyülethez (XXIV) jutottunk a 2-izopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-jodidból (XXIII) káliumcianiddal elkészített 1-cián-2-izopropil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolinból (XXV), ami metilmagneziumjodid hatására C₁-en axiális metil-csoportot tartalmazó N-izopropil-szalolidint (XXIV) eredményez. Az utóbbi reakciótnál feltehető, hogy a cianid beépülése a C₁-széren axiális és a C₁-cián C₁-metilcsoportra való kicserélése a konfiguráció megtartásával jár.

A fenti folyamatokat összefoglalva levonhatjuk azt a következtetést, hogyha a dihidro-izokinolin nitrogénatomján kis térkitöltésű gyök foglal helyet úgy az azometin kötésen végrehajtott cianid és GRIGNARD addíciós folyamatok során a C₁-en bekötődő szubsztituens ekvatoriális térhelyzetét vesz fel, viszont ha a vegyület nitrogén atomján helyet foglaló gyök térkitöltését lényegesen megnöveljük a C₁-re belépő atomcsoport axiális térhelyzetét vesz fel.

A fenti kísérletekből megállapítható az is, hogy a C₁-cián metil-csere a C₁-szénatomon a nitrogénatomon helyetfoglaló gyök térkitöltésétől függetlenül a térhelyzet megtartásával következik be.

Jelen vizsgálatainkat folyamatban levő egyéb kísérletekkel is kiegészítjük, hogy feltevéseinket nagyobb számú kísérleti adattal támasszuk alá. Amennyiben kísérleteink sikerrel zárulnak, úgy lehetőség nyílik arra, hogy dihidro-izokinolin származékok esetében — a folyamat térbeli lefutásának ismerete alapján — adott térszerkezetű konformációs izomerek előállítását szisztematikus módon megvalósítsuk.

Befejezésül köszönetet mondunk a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézete analitikai laboratóriuma dolgozóinak, DR. LAKOSNÉ LÁNG KORNÉLIÁNAK és BARTÓRNÉ BOZÓKI GIZELLÁNAK számos analízis elvégzéséért, valamint FÖLDEÁK IMRE laboránsnak fáradságos munkájáért.

IRODALOM

- [1] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: A kalikotomin új szintézise. (Közlés alatt.)
- [2] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: Új gyűrűbővítési reakció a tetrahydro-izokinolin sorban. (Előzetes közlemény, közlés alatt.)
- [3] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: Tanulmány az 1-cián-N-alkil-6,7-dimetoxi-pi-tetrahydro-izokinolin térkémiájáról. (Közlés alatt.)
- [4] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: Az N-alkil-gyökök szterikus hatása a cianid csoportnak az N-alkil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolinba való beépülésére. (Közlés alatt.)
- [5] WHITE, E. P.: New Zealand J. Sci. Technol. 25B, 103, 152 (1944).
- [6] WHITE, E. P.: New Zealand J. Sci. Technol. 33B, 38, 44 (1951).
- [7] PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 95, 1266 (1909).
- [8] PYMAN, F. L.: J. Chem. Soc. 95, 1610 (1909).
- [9] HANTSCH, A., KALB, M.: Ber. 32, 3109 (1899).

- [10] DOBBIE, J. J., LAUDER, A., TINKLER, Ch. K.: J. Chem. Soc. 83, 598 (1903).
 [11] DOBBIE, J. J., LAUDER, A., TINKLER, Ch. K.: J. Chem. Soc. 85, 121 (1904).
 [12] FREUND, M.: Ber. 33, 380 (1900).
 [13] HANTSCH, A., KALB, M.: Ber. 33, 2201 (1900).
 [14] SKINNER, B.: J. Chem. Soc. 1950, 823.
 [15] SCHMITZ, E.: Ber. 91, 1133 (1958).
 [16] BEKE, D., M., BÁRCZAI, M.: Magyar Kém. Folyóirat 62, 159, (1956). Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 11, 295 (1957).
 [17] BEKE, D., SZÁNTAY, Cs., BÁRCZAI, M., B.: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 21, 153 (1959).
 [18] DUBRAVKOVÁ, L., JEŽO, I., ŠEĎOVIČ, P., VOTICKÝ, Z.: Chem. Zvesti 12, 459 (1958).
 [19] BATTERSBY, A. R., EDWARDS, T. P.: J. Chem. Soc. 1959, 1909.
 [20] SUSZKO, J., TOMANEK, A.: Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 52, 18 (1933).
 [21] LUDWICZAKOWNA, R., SUSZKÓ, J.: Arch. Chemji Farmacji 2, 196 (1935/C. 1935. II. 2214).
 [22] RABE, P.: Ann. 561, 132 (1948).
 [23] PAUL, R., TEHELITCHEFF, S.: Bull. Soc Chim. France 1958, 736.
 [24] BATTERSBY, A. R., EDWARDS, T. P.: J. Chem. Soc. 1960, 1214.
 [25] KNABE, J.: Angew. Chem. 70, 576 (1958).
 [26] FREUND, M.: Ber. 36, 4257 (1903).
 [27] FREUND, M.: Ber. 37, 4666 (1904).
 [28] FREUND, M., REITZ, H. H.: Ber. 39, 2219 (1906).
 [29] FREUND, M., LEDERER, K.: Ber. 44, 2356 (1911).
 [30] KOCZKA, K., KÓBOR, J.: C₁-en sztereoizomér N-izopropil-szalolidin származékok előállítására. (Előzetes közlemény. Közlés alatt.)
 [31] KOCZKA, K., BERNÁTH, G.: Acta Pharm. Hung. 1961, 110.

ОЧЕРК О СТЕРЕОХИМИИ
 1-CYAN-6,7-DIMETHOXY-PI-TETRAHYDRO-ISOCHINOLIN

К. КОЦКА и И. КОБОР

При исследовании пространственной структуры смеси pi-tetrahydro-isochinolin авторы

- а) выработали новый способ для синтеза kalikotomin,
 б) при каталитической редукции 1-chlormethyl-6,7-dimethoxy-py-tetrahydro-isochinolinium-hydrochlorid предположительно распознавали процесс расширения кольца,
 в) получили данные о пространственно-химическом сходе аддитивных процессов пиридина и алкила, совершенных на валентности-azomethin, 3,4-dihydro-isochinolin.

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE RAUMCHEMIE DES 1-CYAN-6,7-DIMETHOXY-PI-TETRAHYDRO-ISOCHINOLINS

Von

K. KOCZKA und J. KÓBOR

Bei der Untersuchung der Raumstruktur des pi-tetrahydro-isochinolin-Skelettes fanden die Verfasser folgendes:

- a) Es wurde von ihnen eine neue Methode zur Synthese des Kalikotomins ausgearbeitet.
 b) Es wurde von ihnen bei der katalytischen Reduktion von 1-Chlormethyl-6,7-dimethoxy-pi-tetrahydro-isochinolin vermutlich ein Ringerweiterungshergang erkannt.
 c) Es wurden Daten gewonnen betreffs des raumchemischen Ablaufes von Additionshergängen von mit cyanid und Alkyl, die an der Azomethin-Bindung von 3,4-dihydro-isochinolin ausgeführt wurden.